

Mise au point : Mitoxantrone et Sclérose en Plaques

Professeur Gilles EDAN - CHU Rennes (13 mars 1997)

Deux articles ont été publiés en février et mars 1997 dans des revues de neurologie européennes sur l'utilisation de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques. L'une a étudié l'effet immédiat sur une durée de 6 mois de la combinaison mitoxantrone-solumédrol dans les formes très actives de SEP, l'autre étude concerne l'action de la mitoxantrone dans les formes rémittentes de SEP sur une durée de suivi de 2 ans.

1) L'action combinée mitoxantrone-méthylprednisolone dans les formes très actives de SEP (Etude franco-britannique multicentrique) (1)

Il s'agit de la première étude contrôlée portant sur un groupe de SEP, ayant une maladie très active, définie sur des critères cliniques (au moins 2 poussées dans l'année précédent l'inclusion ou progression de 2 points de l'échelle de Kurtzke, durée SEP < 10 ans, sujet ambulant) et sur des critères IRMs (apparition de nouvelles lésions sur les 3 IRMs mensuelles avec injection de Gadolinium effectuée avant inclusion).

Dans 5 centres français (Bordeaux B. BROCHET, Lyon C. CONFAVREUX, Paris-Salpêtrière O. LYON-CAEN C. LUBETZKI, Rennes G. EDAN, Toulouse M. CLANET), 42 patients ont ainsi été sélectionnés et randomisés en deux groupes : 21 ont reçu chaque mois pendant 6 mois en perfusion intraveineuse 20 mg de mitoxantrone (MX avec dose cumu-

lative totale de 70 mg/m²) et 1 g de solumédrol ; 21 ont reçu chaque mois pendant les 6 mois 1 g de solumédrol seul (groupe contrôle). Le critère principal de cette étude était la comparaison entre les 2 groupes du pourcentage de patients sans signe d'activité repéré sur les IRMs mensuelles effectuées pendant les 6 mois de l'étude et analysées à Londres (NMR research group D. MILLER) par 2 neuroradiologues n'ayant aucune connaissance des données cliniques et de la randomisation thérapeutique. Les résultats ont été les suivants :

a) Les données IRMs mensuelles, analysées en aveugle :

— Une différence significative est observée du 2^{ème} au 6^{ème} mois concernant le pourcentage de patients sans nouvelle lésion IRM, atteignant 90 % des patients à 6 mois dans le groupe MX, comparé à 30 % dans le groupe contrôle (p<0001).

— Une réduction significative du nombre mensuel de lésions prenant le gadolinium est observée du 2^{ème} au 6^{ème} mois dans le groupe MX ; cette réduction est croissante au fil des mois pour atteindre à 6 mois 0,1 nouvelle lésion/IRM dans le groupe mitoxantrone vs, 2,9 nouvelles lésions/IRM dans le groupe contrôle (97 % de réduction).

— Sur l'ensemble des IRMs effectuées au cours des 6 mois de l'étude, une réduction de 84 % du nombre moyen par IRM de nouvelles lésions prenant le gadolinium dans le groupe traité par mitoxantrone (1,2 dans le groupe MX vs, 7,5 dans le groupe contrôle).

Smith+Nephew

25, boulevard Alexandre Oyon
72019 LE MANS Cedex
Tél. 02.43.83.23.23
Fax 02.43.83.23.83

Leadership in Worldwide Healthcare

— Une réduction globale de 80 % des nouvelles lésions sur les IRMs pondérés en T2 (1,1 dans le groupe MX vs, 5,5 dans le groupe contrôle).

b) **Les données cliniques** recueillies chaque mois en ouvert dans les 5 centres français.

— 5 patients sur les 42 ont quitté l'étude avant les 6 mois en raison de la survenue de nombreuses poussées (2 à 4 poussées) et d'une aggravation de leur handicap (+0,5 à +3,5 sur l'EDSS). Ils appartenaient tous au groupe contrôle traité par 1 g de solumédrol.

— Une réduction de 78 % du nombre de poussées cliniques dans le groupe MX comparé au groupe contrôle (7 poussées chez 7 patients vs, 31 poussées chez 14 patients) $p < 0,01$.

— Une diminution significative du handicap à partir du 2^{ème} mois avec une amélioration moyenne du handicap égale ou supérieure de 1 point de l'EDSS du 4^{ème} au 6^{ème} mois dans le groupe MX. Dans le groupe MX : 12/21 patients se sont améliorés d'un point d'EDSS, 1/21 patient s'est aggravé d'un point vs dans le groupe contrôle, 3/21 se sont améliorés et 6/21 se sont aggravés ($p < 0,01$).

2) Etude contrôlée contre placebo de la mitoxantrone dans les formes rémittentes de SEP. Evolution clinique et IRM à 2 ans. (Etude italienne multicentrique) ⁽²⁾

Dans cette étude, la mitoxantrone a été prescrite à une posologie mensuelle de 8 mg/m² par voie IV chaque mois pendant 1 an (dose cumulative totale 96 mg/m²) chez des patients ayant présenté 2 poussées dans les 2 années précédentes, ayant un EDSS compris entre 2 et 5, une durée de SEP < 10 ans. Cette étude multicentrique, menée en double aveugle, a été conduite dans 8 centres italiens sur 51 patients, 27 traités par MX, 24 traités par placebo. Une IRM sans injection de produit de contraste a été effectuée chaque année.

a) **Les données cliniques** sur 2 ans.

— Une réduction de 66 % du nombre de poussées cliniques dans le groupe MX où le nombre moyen de poussées sur 2 ans a été de 0,89 et 17/27 patients ont été libres de toute poussée.

Dans le groupe placebo, le nombre moyen de poussées a été de 2,62 et 5/24 patients ont été libres de poussées ($p < 0,001$ et $p < 0,01$).

— Une moindre progression du handicap : dans le groupe MX, 2/27 ont une progression

d'un point de l'EDSS vs, 9/24 dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Dans le groupe MX le score EDSS moyen entre M0 et 2 ans passe de 3,6 à 3,5 vs, dans le groupe placebo de 3,5 à 4,2 ($p = NS$).

b) **Les données IRMs annuelles**

Seule une analyse en T2 a été réalisée. Sur 2 ans, il existe une diminution de 52 % du nombre de nouvelles lésions dans le groupe MX (moyenne 3,5 vs, 7,3 dans le groupe placebo, sans modification du volume des lésions préexistantes) ($p = 0,005$).

Ces deux études apportent des informations complémentaires sur l'efficacité de la mitoxantrone :

Dans l'étude française, le choix de la population de l'étude (forme très active), la richesse des données IRMs analysées en aveugle (3 IRMs mensuelles avant traitement puis 6 IRMs mensuelles en cours de traitement) démontrent clairement **la capacité de la mitoxantrone à stopper l'activité du processus inflammatoire au niveau du SNC**, ce que les corticoïdes seuls en cures mensuelles ne peuvent laisser espérer. Bien que les données cliniques aient été recueillies dans chaque centre en ouvert, le caractère très tranché des résultats et leur corrélation étroite aux données IRMs plaident fortement pour une efficacité clinique immédiate très forte de l'association MX-Méthylprednisolone.

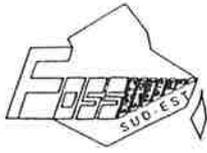
Dans l'étude italienne, une efficacité clinique est observée sur une période de 2 ans, semblant indiquer que **le contrôle du processus inflammatoire se prolonge au moins un an au-delà de la période de prescription du produit**.

Au cours de ces deux études, aucun effet secondaire sérieux n'a été observé. ►

Les laboratoires SERONO
sont heureux de soutenir
les activités de la NAFSEP.

Serono

PART OF THE ARES-SERONO GROUP



FEDERATION
DES ORGANISMES
DE SECURITE
SOCIALE
DE LA REGION
DU SUD-EST

CENTRE MEDICAL
RHÔNE AZUR

Rééducation Fonctionnelle
Pneumologie - Médecine - Convalescence

70, route de Grenoble
05105 BRIANCON Cedex

► Les limites de l'utilisation de la mitoxantrone

La mitoxantrone est un anthracyclique utilisé depuis plus de 10 ans en cancérologie et hématologie (environ 500 000 personnes traitées à ce jour). Ses effets secondaires sont connus et justifient une surveillance très rigoureuse lors de son utilisation.

— Une leucopénie franche survient 10 à 15 jours après l'injection de mitoxantrone durant quelques jours, imposant une surveillance hématologique rigoureuse.

— Le risque secondaire le plus redoutable est la cardiotoxicité qui est dose dépendante. Un risque d'insuffisance cardiaque secondaire a été noté lorsque la dose cumulative totale dépasse 160 mg/m^2 (risque de 10 % à 170 mg/m^2), voire à une dose moindre chez des patients ayant des antécédents cardiaques ou prenant parallèlement d'autres produits cardiotoxiques. Dans les 2 études précitées, la dose utilisée était bien inférieure à ce seuil (respectivement 70 et 96 mg/m^2). Aucune complication cardiaque (clinique et échographique) n'est survenue.

— Les risques cancérogènes et terratogènes ne peuvent être ignorés, même s'ils apparaissent moindre qu'avec les autres anthracycliques ou autres immunosuppresseurs (notamment cyclophosphamide et méthotrexate). Ils semblent très faibles à la posologie utilisée.

— Une aménorrhée transitoire est observée dans 30 %.

Conclusion

Compte tenu des limitations liées à ces effets secondaires, la mitoxantrone ne pourra être envisagée que comme un traitement limité dans le temps chez des patients sélectionnés sur des critères d'activité franche de leur maladie, recherchant une efficacité rapide sur le processus inflammatoire. Il apparaît aujourd'hui comme un traitement « d'urgence ». Il pourrait s'avérer être un traitement d'induction renforçant l'efficacité d'autres médicaments à action immunomodulatrice. De même que pour les autres médicaments utilisés dans la SEP, le bénéfice de son utilisation sur le long terme est inconnu, notamment sur le risque de passage à la progressivité (de rémittente à secondairement progressive). En d'autres termes, nous ignorons tout de l'action des immunosuppresseurs et immunomodulateurs sur la fibrose et la perte axonale. Seules des études plus prolongées peuvent permettre de répondre à ces questions essentielles. ■

(1) Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, February 1997, vol. 62, N° 2, p. 112-118.

(2) Randomised placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis : 24-month clinical and MRI outcome. *Journal of Neurology*, March 1997, vol. 244, N° 3, p. 153-159.

extn. LIVRE Blanc - NAFSEP - France - 1992.

AU BOUT DE LA RECHERCHE, IL Y A LA SANTÉ

**Boehringer
Ingelheim**



Information médicale 03 26 50 45 33

Boehringer Ingelheim France - 12, rue André Huet B.P. 292 - 51060 REIMS Cedex - Tél. 03 26 50 45 45

